











**DENTAL MATERIAL CONTAINING BACTERIOSTATIC AND/OR BACTERICIDAL SUBSTANCES****Publication number:** WO2004058193 (A1)**Publication date:** 2004-07-15**Inventor(s):** HAEERLEIN INGO [DE]; RICHTER BETTINA [DE]**Applicant(s):** 3M ESPE AG [DE]; HAEERLEIN INGO [DE]; RICHTER BETTINA [DE]**Classification:****- international:** A61K6/083; A61K6/02; (IPC1-7): A61K6/00; A61K6/02; A61K6/06; A61K6/08; A61K6/10**- European:** A61K6/083B**Application number:** WO2003EP13915 20031209**Priority number(s):** DE20021061241 20021220**Also published as:** US2006159630 (A1) JP2006512381 (T) EP1572110 (A1) EP1572110 (B1) DE10261241 (A1)

more &gt;&gt;

**Cited documents:** DE19937092 (A1) WO9403174 (A1) DE2828265 (A1) WO9006138 (A1) EP0147021 (A1)

more &gt;&gt;

**Abstract of WO 2004058193 (A1)**

The invention relates to dental material containing at least one substance, whose bacteriostatic and/or bactericidal activity develops in the presence of intra-oral micro-organisms. The invention also relates to the use of a substance, whose bacteriostatic and/or bactericidal activity develops in the presence of intra-oral micro-organisms, for producing dental material.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
15. Juli 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/058193 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 6/00,  
6/02, 6/10, 6/06, 6/08

PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/013915

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Dezember 2003 (09.12.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(30) Angaben zur Priorität:  
102 61 241.2 20. Dezember 2002 (20.12.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): 3M ESPE AG [DE/DE]; ESPE Platz, 82229 Seefeld (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HAEBERLEIN, Ingo [DE/DE]; Oderdingstrasse 23b, 82362 Weilheim (DE).  
RICHTER, Bettina [DE/DE]; Sonnenstrasse 57, 82205 Gilching (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: 3M ESPE AG; ESPE Platz, 82229 Seefeld (DE).

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: DENTAL MATERIAL CONTAINING BACTERIOSTATIC AND/OR BACTERICIDAL SUBSTANCES

(54) Bezeichnung: DENTALMATERIAL MIT BAKTERIOSTATISCHEN UND/ODER BAKTERIZIDEN SUBSTANZEN

(57) Abstract: The invention relates to dental material containing at least one substance, whose bacteriostatic and/or bactericidal activity develops in the presence of intra-oral micro-organisms. The invention also relates to the use of a substance, whose bacteriostatic and/or bactericidal activity develops in the presence of intra-oral micro-organisms, for producing dental material.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Dentalmaterial, das mindestens eine Substanz enthält, deren bakterio-  
statische und/oder bakterizide Wirksamkeit in Gegenwart intraoraler Mikroorganismen ausgebildet wird. Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung einer Substanz, deren bakterio-  
statische und/oder bakterizide Wirksamkeit in Gegenwart intraoraler Mikroorganismen ausgebildet wird zur Herstellung eines Dentalmaterials.

## Dentalmaterial mit bakteriostatischen und/oder bakteriziden Substanzen

Die Erfindung betrifft ein Dentalmaterial mit bakteriostatischen und/oder bakteriziden Substanzen. Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung von bakteriostatischen und/oder bakteriziden Substanzen zur Herstellung von Dentalmaterialien.

Dentalmaterialien mit unterschiedlichen Wirkstoffzusätzen, die antimikrobielle bzw. bakteriostatische und/oder bakterizide Eigenschaften aufweisen, sind bekannt.

- 10 So wird in der EP 0 674 896 B1 eine Dentalmasse aus Kunstharzen beschrieben, die eine Quarternär-Ammoniumverbindung enthält, die keimtötende und bakteriostatische Wirkung hat und ein Gemisch von ätherischen Ölen mit Minzöl, Eukalyptusöl und Bergamotöl enthält. Nachteilig an dieser Dentalmasse ist der charakteristische Geruch, der auf den Zusatz der ätherischen Öle zurückzuführen
- 15 ist. Weiterhin wird der Einsatz von quartären Ammoniumverbindungen aufgrund der mit diesen Substanzen verbundenen unerwünschten Wirkungen in Dentalmassen und der Tatsache, dass diese Materialien zum dauerhaften Verbleib im Mund des Patienten gedacht sind, von Fachleuten teilweise abgelehnt.
- 20 Weiterhin ist die Verwendung der antimikrobiell wirksamen Substanzen Taurolidin sowie deren Metabolit Taurultam gegen Parodontose in Form einer Spüllösung aus der DE 26 28 265 C2 bekannt.

- In der WO 98/48766 ist ein Dentalmaterial offenbart, das als antimikrobielle Substanz 2,4,4'-Trichloro-2'-hydroxydiphenylether (Triclosan) enthält. Die Verwendung dieser Substanz als Zusatz in Dentalmaterial bewirkt eine zeitlich begrenzte antimikrobielle Wirksamkeit, da das Triclosan in Abhängigkeit von Anfangskonzentration und Speichelfluss aus dem Material herausgelöst und abtransportiert wird.

Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Dentalmaterial zur Verfügung zu stellen, bei dem die oben beschriebenen Nachteile der bisher bekannten Materialien vermieden werden können.

5

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe gelöst durch ein Dentalmaterial enthaltend mindestens eine Substanz, deren bakteriostatische und/oder bakterizide Wirksamkeit in Gegenwart intraoraler Mikroorganismen ausgebildet wird.

- 10 Der Einsatz einer derartigen Substanz in einem Dentalmaterial führt zu einer orts- und zeitspezifischen bakteriostatischen und/oder bakteriziden Wirkung durch die Freisetzung eines Wirkstoffs. Dies bedeutet, dass durch die Substanz der Wirkstoff zunächst in einer inaktiven Form in dem Dentalmaterial vorgehalten wird. Die Herstellung, Verpackung, Versand sowie die Lagerung des Dentalmaterials erfolgt
- 15 mit der Substanz. Der Wirkstoff liegt somit in einer inaktiven Form vor. Auch bei der Verarbeitung des Dentalmaterials kann der Wirkstoff in dieser Form vorliegen.

- Zusätzlich kann die in dem Dentalmaterial enthaltene Substanz auch eine initiale bakteriostatische und/oder bakterizide Wirkung aufweisen, die sich beispielsweise
- 20 gleich bei der Verarbeitung entfaltet.

- Erst bei einer aufgrund äußerer Umstände gegebenen Notwendigkeit, wie beispielsweise der Besiedelung der Mundhöhle des Patienten mit pathogenen Mikroorganismen, bildet die Substanz ihre bakteriostatische und/oder bakterizide
- 25 Wirkung aus, indem sie den Wirkstoff freisetzt. Das gleiche gilt auch, wenn das Dentalmaterial während der Verarbeitung am Patienten trotz Desinfektions- und Sterilisationsmaßnahmen mit Mikroorganismen z.B. am Verarbeitungswerkzeug oder am Handschuh des Zahnarztes in Berührung kommt.

- 30 Besonders vorteilhaft ist hierbei, dass das Dentalmaterial, das die den Wirkstoff freisetzende Substanz enthält, den Patienten nicht beeinflusst. Erst bei Ausbildung

der Wirksamkeit tritt die bakteriostatische und/oder bakterizide Wirkung des Wirkstoffs ein. Die Ausbildung der Wirksamkeit ist dabei abhängig von der Gegenwart intraoraler Mikroorganismen. Hierbei ist sie insbesondere abhängig von der Gegenwart pathogener und/oder in der Mundflora des Patienten unerwünschter

5 Mikroorganismen.

Es wurde festgestellt, dass aufgrund der orts- und zeitspezifischen Wirkung das erfindungsgemäße Dentalmaterial seine bakteriostatischen und/oder bakteriziden Eigenschaften nur an den Stellen entwickelt, an denen aufgrund der Gegenwart

10 intraoraler Mikroorganismen ein Bedarf an einer bakteriostatischen und/oder bakteriziden Wirkung besteht. Der Patient wird somit nur an den Stellen und nur in dem Umfang mit einem Wirkstoff belastet, wie es aufgrund des Auftretens von intraoralen Mikroorganismen notwendig ist. Dies ist beispielsweise der Fall in dem ca. 20 µm breiten Spalt zwischen einer Zahnrestauration und des gesunden

15 Zahnteils. Dieser sogenannte Randspalt kann zwischen einer Zahnfüllung, einem Inlay, einem Onlay, einer Krone oder Brücke bzw. der aus Zahnzement oder Bonding bestehenden Haftvermittlerschicht und der gesunden Zahnschubstanz auftreten. Er bildet sich beispielsweise bei der Aushärtung einer Kunststofffüllung durch den polymerisationsbedingten Schrumpf. Dieser Randspalt wird in einem

20 gewissen zeitlichen Abstand nach einer Zahnbehandlung oft mit intraoralen Mikroorganismen besiedelt.

Ferner bildet sich der Wirkstoff erst im Bedarfsfall. Dies hat zur Folge, dass die Wirkstoffkonzentration nicht anfänglich sehr hoch ist und zeitabhängig nachlässt,

25 sondern dass die Konzentration des aktiven Wirkstoffs dann am größten ist, wenn aktuell aufgrund der Gegenwart und Vermehrung intraoraler Mikroorganismen der Bedarf entsteht. Der Patient wird somit nicht einer dauerhaften Grundbelastung mit einem Wirkstoff ausgesetzt.

30 Dabei beruht die Ausbildung der Wirksamkeit beispielsweise auf einer Modifikation der Substanz, die durch enzymatische, physikalische, chemische oder biochemische

- Millieuänderung bewirkt wird. Eine solche Modifikation kann eine Änderung des Mundmilieus durch Enzymsekretion der Mikroorganismen sein. Auch durch Lyse und die damit verbundene Freisetzung von bestimmten Substanzen, wie z.B. Enzymen, Metaboliten, kann sich eine Millieuänderung ergeben. Ferner können die in der
- 5 Zellwand, der Plasmamembran oder im periplasmatischen Raum der Mikroorganismen vorhandenen Enzyme auch unabhängig von einer Sekretion chemische Veränderungen oder Konzentrationsveränderungen im Mundmilieu bewirken.
- 10 Denkbar ist auch eine Veränderung der physikalischen oder chemischen Milieubedingungen, wie zum Beispiel des pH-Werts, der Salzkonzentration, der Temperatur oder ähnliches. Hierdurch wird eine Modifikation der Substanz durch beispielsweise Hydrolyse, Umesterung, Veränderung der Konfiguration erreicht.
- 15 Besonders vorteilhaft an dem erfindungsgemäßen Dentalmaterial ist, dass die Substanz in dem Bereich zwischen Dentin oder Schmelz und Dentalmaterial angereichert und/oder vorgehalten werden kann. Wie bereits beschrieben, können sich beispielsweise bei einer Füllung im Randspalt Mikroorganismen ansiedeln. Genau in diesen Fällen ist die Anwesenheit eines bakterio statischen und/oder
- 20 bakteriziden Wirkstoffs in ausreichender Konzentration gewünscht. Bei dem erfindungsgemäßen Dentalmaterial kann dies insbesondere aufgrund einer Anreicherung durch die Diffusion des Wirkstoffs in den Bereich zwischen Dentin oder Schmelz und Dentalmaterial erreicht werden. Dabei ist es durch die zeit- und ortsspezifische Ausbildung des Wirkstoffs aus der Substanz gewährleistet, dass der
- 25 Wirkstoff in ausreichender Konzentration vorhanden ist, um einen Diffusionsgradienten zu erreichen.
- Zur Verhinderung der Diffusion der den Wirkstoff freisetzenden Substanz aus dem Dentalmaterial heraus kann die Substanz entsprechend derivatisiert werden. Ferner
- 30 kann sie kovalent in das Dentalmaterial eingebunden werden. Durch diese Maßnahmen kann die Substanz in dem Bereich zwischen Dentin oder Schmelz und

Dentalmaterial an der Oberfläche des Dentalmaterials vorgehalten werden und orts- und zeitspezifisch aufgrund der enzymatischen, physikalischen, chemischen oder biochemischen Milieuänderung, ausgelöst durch die intraoralen Mikroorganismen, freigesetzt werden.

5

Dabei ist es möglich, dass die orts- und zeitspezifische Freisetzung der Substanz aus dem Dentalmaterial und die Ausbildung der Wirksamkeit durch gleichartige oder unterschiedliche enzymatische, physikalische, chemische oder biochemische Milieuänderung, ausgelöst durch die intraoralen Mikroorganismen, bewirkt werden.

10

Besonders vorteilhaft ist es, wenn die Freisetzung der Substanz aus dem Dentalmaterial aufgrund enzymatischer Abspaltung erfolgt.

15

Ferner kann die Substanz aufgrund einer Derivatisierung an der Diffusion aus dem Dentalmaterial gehindert werden oder in das Dentalmaterial kovalent eingebunden werden und in dem Bereich zwischen Dentin oder Schmelz und Dentalmaterial an der Oberfläche des Dentalmaterials vorgehalten werden ohne dass eine Freisetzung der Substanz erfolgt. Dabei kann die Ausbildung der Wirksamkeit auf einer Modifikation der Substanz beruhen, die durch enzymatische, physikalische, chemische oder biochemische Milieuänderung, ausgelöst durch die intraoralen Mikroorganismen, bewirkt wird, wobei eine Trennung vom Dentalmaterial nicht stattfindet.

20

Bei einem derartigen Dentalmaterial kann die Ausbildung der Wirksamkeit in mehreren Schritten erfolgen. Dies können beispielsweise gleichartige oder unterschiedliche enzymatische, physikalische, chemische oder biochemische Milieuänderungen, ausgelöst durch die intraoralen Mikroorganismen, sein.

25

Ferner kann die Substanz auch nach der Modifikation und der damit verbundenen Ausbildung der Wirksamkeit durch Derivatisierung an der Diffusion aus dem

30

- 6 -

Dentalmaterial gehindert bleiben oder in das Dentalmaterial kovalent eingebunden bleiben.

Für diese Zwecke besonders geeignete Substanzen umfassen beispielsweise  
5 Taurolidin, und Substanzen, die bei physiologischem pH 6-7 inaktiv vorliegen und bei einer Versauerung, ausgelöst durch Stoffwechselaktivitäten von Mikroorganismen z.B. Freisetzung von Propionsäure, Essigsäure, Ameisensäure oder Milchsäure, aktiviert werden.

10 Beispiele für verwendbare Substanzen/Materialien:

Herstellung von Taurolidin:

In der DE 195 15 976 C1 wird die Verwendung von  $\beta$ -Azidoethansulfonylazid zur Herstellung von Taurinamid bzw. zur Herstellung von Taurolidin beschrieben. Ferner  
15 ist in DE 197 08 872 C1 ein Verfahren zur Herstellung von 2-Aminoethansulfonylazidsäureadditionssalzen beschrieben, die dann in bekannter Weise zu Taurolidin oder Tauritam umgesetzt werden können.

Beispiel 1:

20 Abformmaterial auf Silikon-Basis

Zu dem kommerziell erhältlichen Standard-Silikonabformmaterial Dimension Penta H (Fa. ESPE Dental AG, Seefeld, Deutschland) wurde Taurolidin gegeben, in dem sowohl in die Katalysatorpaste als auch in die Basispaste Taurolidin bis zu einem  
25 Endgehalt von 2,5 % eingeknetet wurde. Durch den Taurolidin-Zusatz wurde weder das Abbindeverhalten noch die Lagerstabilität des Silikonabformmaterials beeinflusst. Kreisrunde Probenkörper mit und ohne Taurolidin-Zusatz wurden hergestellt und jeweils mit einem Tropfen einer Lactobacillus paracasei Kulturlösung versehen. Mit dem kommerziell bei Molecular Probes, Leiden, Niederlande erhältlichen Kit zur  
30 Lebend/Tod-Bestimmung von Bakterien (LIVE/DEAD BacLight Bacterial Viability Kit) wurde die bakteriozide Wirkung des in der Silikonabformmasse befindlichen



- 7 -

Taurolidin unter dem Fluoreszenzmikroskop (Axioplan 2, Fa. Zeiss) evaluiert. Die Silikonabformmasse mit Taurolidin zeigte ca. 90 % weniger lebende Bakterien als die Silikonabformmasse ohne Taurolidin-Zusatz.

5 Beispiel 2:

Abformmaterial auf Polyether-Basis

10 Zu dem kommerziell erhältlichen Standard-Polyetherabformmaterial Impregum Penta (Fa. ESPE Dental AG, Seefeld, Deutschland) wurde Taurolidin gegeben, in dem sowohl in die Katalysatorpaste als auch in die Basispaste Taurolidin bis zu einem  
15 Endgehalt von 2,5 % eingeknetet wurde. Durch den Taurolidin-Zusatz wurde das Abbindeverhalten nicht beeinflusst. Kreisrunde Probenkörper mit und ohne Taurolidin-Zusatz wurden hergestellt und jeweils mit einem Tropfen einer Lactobacillus paracatii Kulturlösung versehen. Mit dem kommerziell bei Molecular  
20 Probes, Leiden, Niederlande erhältlichen Kit zur Lebend/Tod-Bestimmung von Bakterien (LIVE/DEAD BacLight Bacterial Viability Kit) wurde die bakteriozide Wirkung des in der Silikonabformmasse befindlichen Taurolidin unter dem Fluoreszenzmikroskop (Axioplan 2, Fa. Zeiss) evaluiert. Die Polyetherabformmasse mit Taurolidin zeigte ca. 90 % weniger lebende Bakterien als die  
25 Polyetherabformmasse ohne Taurolidin-Zusatz.

Beispiel 3:

Abformmaterial auf Alginatbasis

25

Zu dem kommerziell erhältlichen Standard-Alginat Palgat Quick (Fa. ESPE Dental AG, Seefeld, Deutschland) wurde Taurolidin bis zu einem Endgehalt von 2 % gegeben. Durch den Taurolidin-Zusatz wurde das Abbindeverhalten des Alginats nicht beeinflusst. Kreisrunde Probenkörper mit und ohne Taurolidin-Zusatz wurden  
30 hergestellt und jeweils mit einem Tropfen einer Lactobacillus paracatii Kulturlösung versehen. Mit dem kommerziell bei Molecular Probes, Leiden, Niederlande

- erhältlichen Kit zur Lebend/Tod-Bestimmung von Bakterien (LIVE/DEAD BacLight Bacterial Viability Kit) wurde die bakteriozide Wirkung des in der Alginatmasse befindlichen Taurolidins unter dem Fluoreszenzmikroskop (Axioplan 2, Fa. Zeiss) evaluiert. Die Alginatabformmasse mit Taurolidin zeigte zw. 90 % und 95 % weniger lebende Bakterien als die Alginatabformmasse ohne Taurolidin-Zusatz.

Beispiel 4:

Füllungsmaterial auf Composit-Basis

- In das kommerziell erhältliche Composit-Füllungsmaterial Pertac II (Fa. ESPE Dental AG, Seefeld, Deutschland) wurde Taurolidin ( $< 42 \mu\text{m}$ ) bis zu einem Endgehalt von 2,5 % eingeknetet. Durch den Taurolidin-Zusatz wurden die physikalischen Eigenschaften von Pertac II nur geringfügig beeinflusst. Kreisrunde Probenkörper mit und ohne Taurolidin-Zusatz wurden hergestellt und jeweils mit einem Tropfen einer *Lactobacillus paracasei* Kulturlösung versehen. Mit dem kommerziell bei Molecular Probes, Leiden, Niederlande erhältlichen Kit zur Lebend/Tod-Bestimmung von Bakterien (LIVE/DEAD BacLight Bacterial Viability Kit) wurde die bakteriozide Wirkung des im Glasionomerzement befindlichen Taurolidins unter dem Fluoreszenzmikroskop (Axioplan 2, Fa. Zeiss) evaluiert. Der Composit mit Taurolidin zeigte nahezu keine lebende Bakterien im Vergleich zu dem Composit ohne Taurolidin-Zusatz.

Beispiel 5:

Füllungsmaterial auf Compomer-Basis

- In das kommerziell erhältliche Standard-Compomer Hytac II (Fa. ESPE Dental AG, Seefeld, Deutschland) wurde Taurolidin ( $< 42 \mu\text{m}$ ) bis zu einem Endgehalt von 2,5 % eingebracht. Durch den Taurolidin-Zusatz wurden die physikalischen Eigenschaften von Hytac nur geringfügig beeinflusst. Kreisrunde Probenkörper mit und ohne Taurolidin-Zusatz wurden hergestellt und jeweils mit einem Tropfen einer *Lactobacillus paracasei* Kulturlösung versehen. Mit dem kommerziell bei Molecular

- 9 -

Probes, Leiden, Niederlande erhältlichen Kit zur Lebend/Tod-Bestimmung von Bakterien (LIVE/DEAD BacLight Bacterial Viability Kit) wurde die bakteriozide Wirkung des im Glasionomerzement befindlichen Taurolidins unter dem Fluoreszenzmikroskop (Axioplan 2, Fa. Zeiss) evaluiert. Der Compomer mit  
5 Taurolidin zeigte 95 % weniger lebende Bakterien im Vergleich zu dem Compomer ohne Taurolidin-Zusatz.

Beispiel 6:

Füllungsmaterial auf Glasionomerzementbasis

10

Zu dem kommerziell erhältlichen Standard-Glasionomerzement Ketac Molar (Fa. ESPE Dental AG, Seefeld, Deutschland) wurde zur pulverigen Komponente gesiebtes Taurolidin ( $< 42 \mu\text{m}$ ) bis zu einem Endgehalt von 0,8 % gegeben. Durch den Taurolidin-Zusatz wurden die physikalischen Eigenschaften von Ketac Molar nur  
15 geringfügig beeinflusst. Kreisrunde Probenkörper mit und ohne Taurolidin-Zusatz wurden hergestellt und jeweils mit einem Tropfen einer Lactobacillus paracasil Kulturlösung versehen. Mit dem kommerziell bei Molecular Probes, Leiden, Niederlande erhältlichen Kit zur Lebend/Tod-Bestimmung von Bakterien (LIVE/DEAD BacLight Bacterial Viability Kit) wurde die bakteriozide Wirkung des im  
20 Glasionomerzement befindlichen Taurolidins unter dem Fluoreszenzmikroskop (Axioplan 2, Fa. Zeiss) evaluiert. Der Glasionomerzement mit Taurolidin zeigte ca. 85 % weniger lebende Bakterien als der Glasionomerzement ohne Taurolidin-Zusatz.

25 Beispiel 7:

Provisorische Füllungsmaterialien

Zu dem kommerziell erhältlichen Standardfüllungsmaterial zur provisorischen Kavitätenversorgung Cavit LC (Fa. ESPE Dental AG, Seefeld, Deutschland) wurde  
30 gesiebtes Taurolidin ( $< 42 \mu\text{m}$ ) bis zu einem Endgehalt von 2,5 % zugegeben und anschließend bis zur Homogenität geknetet. Durch den Taurolidin-Zusatz wurden die

- 10 -

physikalischen Eigenschaften von Cavit LC nur geringfügig beeinflusst. Kreisrunde Probenkörper mit und ohne Taurolidin-Zusatz wurden hergestellt und jeweils mit einem Tropfen einer *Lactobacillus paracasii* Kulturlösung versehen. Mit dem kommerziell bei Molecular Probes, Leiden, Niederlande erhältlichen Kit zur Lebend/Tod-Bestimmung von Bakterien (LIVE/DEAD BacLight Bacterial Viability Kit) wurde die bakteriozide Wirkung des im Cavit LC befindlichen Taurolidins unter dem Fluoreszenzmikroskop (Axioplan 2, Fa. Zeiss) evaluiert. Cavit LC mit Taurolidin zeigte z.T. keinerlei lebende Bakterien.

10 Beispiel 8:

Glasionomerbefestigungszemente

Zu dem kommerziell erhältlichen Standard-Glasionomerbefestigungszement Ketac Cem (Fa. ESPE Dental AG, Seefeld, Deutschland) wurden zur pulverigen Komponente gesiebtes Taurolidin ( $< 42 \mu\text{m}$ ) bis zu einem Endgehalt von 2,5 % zugegeben und anschließend bis zur Homogenität gemischt. Durch den Taurolidin-Zusatz wurden die physikalischen Eigenschaften von Ketac Cem nur geringfügig beeinflusst. Kreisrunde Probenkörper mit und ohne Taurolidin-Zusatz wurden hergestellt und jeweils mit einem Tropfen einer *Lactobacillus paracasii* Kulturlösung versehen. Mit dem kommerziell bei Molecular Probes, Leiden, Niederlande erhältlichen Kit zur Lebend/Tod-Bestimmung von Bakterien (LIVE/DEAD BacLight Bacterial Viability Kit) wurde die bakteriozide Wirkung des im Cavit befindlichen Taurolidins unter dem Fluoreszenzmikroskop (Axioplan 2, Fa. Zeiss) evaluiert. Der Glasionomerbefestigungszement mit Taurolidin zeigte z.T. keinerlei lebende Bakterien.

Beispiel 9:

Bondingmaterial

30 In das kommerziell erhältliche Standard-Bonding Visio-Bond (Fa. ESPE Dental AG, Seefeld, Deutschland) wurde Taurolidin bis zu einem Endgehalt von 2,0 %

- 11 -

einggebracht. Durch den Taurolidin-Zusatz wurden die physikalischen Eigenschaften von Visio-Bond nur geringfügig beeinflusst. Kreisrunde Probenkörper mit und ohne Taurolidin-Zusatz wurden durch Belichten von 400 µl Visio-Bond in einer 24er Mikrotiterplatte nach Gebrauchsanweisung hergestellt. Die ausgehärteten Plättchen  
5 wurden entnommen und jeweils mit einem Tropfen einer *Lactobacillus paracasi* Kulturlösung versehen. Mit dem kommerziell bei Molecular Probes, Leiden, Niederlande erhältlichen Kit zur Lebend/Tod-Bestimmung von Bakterien (LIVE/DEAD BacLight Bacterial Viability Kit) wurde die bakterizide Wirkung des im Glasionomerzement befindlichen Taurolidins unter dem Fluoreszenzmikroskop  
10 (Axioplan 2, Fa. Zeiss) evaluiert. Die Bondingproben mit Taurolidin zeigten 90 % weniger lebende Bakterien im Vergleich zu den Bondingproben ohne Taurolidin-Zusatz.

### Patentansprüche

1. Dentalmaterial enthaltend mindestens eine Substanz, deren bakterio-  
5 statische und/oder bakterizide Wirksamkeit in Gegenwart intraoralen Mikroorganismen ausgebildet wird.
2. Dentalmaterial nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die  
Ausbildung der Wirksamkeit auf einer Modifikation der Substanz beruht, die  
10 durch eine enzymatische, physikalische, chemische oder biochemische  
Milieuänderung, ausgelöst durch die intraoralen Mikroorganismen, bewirkt  
wird.
3. Dentalmaterial nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,  
15 dass die Substanz in dem Bereich zwischen Dentin oder Schmelz und  
Dentalmaterial angereichert und/oder vorgehalten wird.
4. Dentalmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet,  
20 dass sich die Substanz durch Diffusion in den Bereich zwischen Dentin oder  
Schmelz und Dentalmaterial anreichert.
5. Dentalmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet,  
25 dass die Substanz durch Derivatisierung an der Diffusion aus dem  
Dentalmaterial gehindert ist oder in das Dentalmaterial kovalent eingebunden  
ist und in dem Bereich zwischen Dentin oder Schmelz und Dentalmaterial an  
der Oberfläche des Dentalmaterials vorgehalten wird und dass die Substanz  
orts- und zeitspezifisch aufgrund der enzymatischen, physikalischen,  
chemischen oder biochemischen Milieuänderung, ausgelöst durch die  
intraoralen Mikroorganismen, freigesetzt wird.

6. Dentalmaterial nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die orts- und zeitspezifische Freisetzung der Substanz und die Ausbildung der Wirksamkeit durch gleichartige oder unterschiedliche enzymatische, physikalische, chemische oder biochemische Milieuänderung, ausgelöst durch die intraoralen Mikroorganismen, bewirkt werden.
7. Dentalmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Freisetzung der Substanz aufgrund enzymatischer Abspaltung erfolgt.
8. Dentalmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz durch Derivatisierung an der Diffusion aus dem Dentalmaterial gehindert ist oder in das Dentalmaterial kovalent eingebunden ist und in dem Bereich zwischen Dentin oder Schmelz und Dentalmaterial an der Oberfläche des Dentalmaterials vorgehalten wird und die Ausbildung der Wirksamkeit auf einer Modifikation des Wirkstoffs beruht, die durch enzymatische, physikalische, chemische oder biochemische Milieuänderung, ausgelöst durch die intraoralen Mikroorganismen, bewirkt wird, wobei keine Freisetzung der Substanz erfolgt.
9. Dentalmaterial nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Ausbildung der Wirksamkeit in mehreren Schritten durch gleichartige oder unterschiedliche enzymatische, physikalische, chemische oder biochemische Milieuänderung, ausgelöst durch die intraoralen Mikroorganismen, bewirkt wird.
10. Dentalmaterial nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz nach Ausbildung der Wirksamkeit durch Derivatisierung an der Diffusion aus dem Dentalmaterial gehindert bleibt oder in das Dentalmaterial kovalent eingebunden bleibt.

11. Dentalmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass es als Substanz Taurolidin enthält.
12. Dentalmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 11, enthaltend
- 5 (a) 0,01 - 10 % einer Substanz, deren bakteriostatische und/oder bakterizide Wirksamkeit in Gegenwart intraoraler Mikroorganismen ausgebildet wird,
- (b) 3 - 80 % einer polymerisierbaren Verbindung
- (c) 0,01 - 25 % übliche Initiatoren und/oder Beschleuniger und/oder
- 10 Verzögerer
- (d) 0 - 50 % übliche Hilfsstoffe
- (e) 0 - 90 % übliche Füllstoffe.
13. Dentalmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 12, enthaltend
- 15 (a) 0,1 - 5 % einer Substanz, deren bakteriostatische und/oder bakterizide Wirksamkeit in Gegenwart intraoraler Mikroorganismen ausgebildet wird,
- (b) 3 - 80 % einer polymerisierbaren Verbindung
- (c) 0,01 - 25 % übliche Initiatoren und/oder Beschleuniger und/oder Verzögerer
- 20 (d) 0 - 50 % übliche Hilfsstoffe
- (e) 0 - 90 % übliche Füllstoffe.
14. Dentalmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 13, enthaltend
- (a) 0,1 - 3 % einer Substanz, deren bakteriostatische und/oder bakterizide
- 25 Wirksamkeit in Gegenwart intraoraler Mikroorganismen ausgebildet wird,
- (b) 3 - 80 % einer polymerisierbaren Verbindung
- (c) 0,01 - 25 % übliche Initiatoren und/oder Beschleuniger und/oder Verzögerer
- (d) 0 - 50 % übliche Hilfsstoffe
- 30 (e) 0 - 90 % übliche Füllstoffe.



- 15 -

15. Verwendung einer Substanz, deren bakteriostatische und/oder bakterizide Wirksamkeit in Gegenwart intraoraler Mikroorganismen ausgebildet wird, zur Herstellung eines Dentalmaterials.

- 5 16. Verwendung einer Substanz, deren bakteriostatische und/oder bakterizide Wirksamkeit in Gegenwart intraoraler Mikroorganismen ausgebildet wird zur Herstellung einer dentalen Abformmasse, eines dentalen Füllungsmaterials, eines Glasionomerzements, eines dentalen provisorischen Füllungsmaterials oder eines dentalen Bondingmaterials.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 03/13915

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K6/00 A61K6/02 A61K6/10 A61K6/06 A61K6/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 199 37 092 A (ESPE DENTAL AG) 8 February 2001 (2001-02-08) page 4, line 55 - line 57 page 5, line 5 page 5, line 34 - page 6, line 14	1-16
X	WO 94/03174 A (HOLMES MICHAEL JOHN ;GEISTLICH SOEHNE AG (CH); PFIRRMANN ROLF WILH) 17 February 1994 (1994-02-17) examples 1-6 claims 1-7	1-11, 15
	---	
	---/---	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 April 2004

Date of mailing of the international search report

29/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Paloniem1 Legland, R

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 26 28 265 A (GEISTLICH SOEHNE AG) 20 January 1977 (1977-01-20) cited in the application page 3, paragraph 1 page 3, paragraph 4 - paragraph 5 examples 1-12 claims 1-6	1-11,15
X	GORMAN S P ET AL: "A COMPARATIVE STUDY OF THE MICROBIAL ANTI-ADHERENCE CAPACITIES OF THREE ANTIMICROBIAL AGENTS" JOURNAL OF CLINICAL PHARMACY AND THERAPEUTICS, BLACKWELL SCIENTIFIC PUBLICATION, OXFORD, GB, vol. 12, 1987, pages 393-399, XP002909130 ISSN: 0269-4727 the whole document	1-11,15
X	REYNOLDS ET AT: "Taurolin as an oral rinse I. Antimicrobial effects in vitro and in vivo" CLINICAL PREVENTIVE DENTISTRY, vol. 13, no. 2, - 1991 pages 13-22, XP009029748 the whole document	1-11,15
X	WO 90/06138 A (GEISTLICH SOEHNE AG ;HOLMES MICHAEL JOHN (GB)) 14 June 1990 (1990-06-14) page 1, line 14 - line 25 page 5, line 15 - line 17 claims 1-5	1-16
X	EP 0 147 021 A (GEISTLICH SOEHNE AG) 3 July 1985 (1985-07-03) examples 1-8 claims 1-10	1-16

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/13915

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19937092	A	08-02-2001	DE 19937092 A1 AU 6988300 A CA 2386439 A1 CN 1368872 T WO 0110389 A1 EP 1206235 A1 JP 2003519094 T	08-02-2001 05-03-2001 15-02-2001 11-09-2002 15-02-2001 22-05-2002 17-06-2003
WO 9403174	A	17-02-1994	CA 2141056 A1 EP 0652753 A1 WO 9403174 A1 JP 7509483 T US 6488912 B1	17-02-1994 17-05-1995 17-02-1994 19-10-1995 03-12-2002
DE 2628265	A	20-01-1977	GB 1557163 A AU 508421 B2 AU 1516776 A BE 843359 A1 CA 1066622 A1 DE 2628265 A1 FR 2316954 A1 US 4096241 A	05-12-1979 20-03-1980 05-01-1978 24-12-1976 20-11-1979 20-01-1977 04-02-1977 20-06-1978
WO 9006138	A	14-06-1990	CA 2004166 A1 DE 68913991 D1 DE 68913991 T2 EP 0446262 A1 ES 2063333 T3 WO 9006138 A1 JP 2873082 B2 JP 4502414 T US 5819748 A	31-05-1990 21-04-1994 14-07-1994 18-09-1991 01-01-1995 14-06-1990 24-03-1999 07-05-1992 13-10-1998
EP 0147021	A	03-07-1985	AT 63689 T AU 3461484 A CA 1250237 A1 DE 3484617 D1 EP 0147021 A1 JP 60103963 A US 4772468 A	15-06-1991 09-05-1985 21-02-1989 27-06-1991 03-07-1985 08-06-1985 20-09-1988

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K6/00 A61K6/02 A61K6/10 A61K6/06 A61K6/08		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 199 37 092 A (ESPE DENTAL AG) 8. Februar 2001 (2001-02-08) Seite 4, Zeile 55 - Zeile 57 Seite 5, Zeile 5 Seite 5, Zeile 34 -Seite 6, Zeile 14	1-16
X	WO 94/03174 A (HOLMES MICHAEL JOHN ;GEISTLICH SOEHNE AG (CH); PFIRNMANN ROLF WILH) 17. Februar 1994 (1994-02-17) Beispiele 1-6 Ansprüche 1-7	1-11,15
--- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  22. April 2004		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts  29/04/2004
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5815 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Paloniemi Legland, R

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 26 28 265 A (GEISTLICH SOEHNE AG) 20. Januar 1977 (1977-01-20) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Absatz 1 Seite 3, Absatz 4 - Absatz 5 Beispiele 1-12 Ansprüche 1-6	1-11,15
X	--- GORMAN S P ET AL: "A COMPARATIVE STUDY OF THE MICROBIAL ANTI-ADHERENCE CAPACITIES OF THREE ANTIMICROBIAL AGENTS" JOURNAL OF CLINICAL PHARMACY AND THERAPEUTICS, BLACKWELL SCIENTIFIC PUBLICATION, OXFORD, GB, Bd. 12, 1987, Seiten 393-399, XP002909130 ISSN: 0269-4727 das ganze Dokument	1-11,15
X	--- REYNOLDS ET AT: "Taurolin as an oral rinse I. Antimicrobial effects in vitro and in vivo" CLINICAL PREVENTIVE DENTISTRY, Bd. 13, Nr. 2, - 1991 Seiten 13-22, XP009029748 das ganze Dokument	1-11,15
X	--- WO 90/06138 A (GEISTLICH SOEHNE AG ;HOLMES MICHAEL JOHN (GB)) 14. Juni 1990 (1990-06-14) Seite 1, Zeile 14 - Zeile 25 Seite 5, Zeile 15 - Zeile 17 Ansprüche 1-5	1-16
X	--- EP 0 147 021 A (GEISTLICH SOEHNE AG) 3. Juli 1985 (1985-07-03) Beispiele 1-8 Ansprüche 1-10	1-16

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19937092 A	08-02-2001	DE 19937092 A1	08-02-2001
		AU 6988300 A	05-03-2001
		CA 2386439 A1	15-02-2001
		CN 1368872 T	11-09-2002
		WO 0110389 A1	15-02-2001
		EP 1206235 A1	22-05-2002
		JP 2003519094 T	17-06-2003
WO 9403174 A	17-02-1994	CA 2141056 A1	17-02-1994
		EP 0652753 A1	17-05-1995
		WO 9403174 A1	17-02-1994
		JP 7509483 T	19-10-1995
		US 6488912 B1	03-12-2002
DE 2628265 A	20-01-1977	GB 1557163 A	05-12-1979
		AU 508421 B2	20-03-1980
		AU 1516776 A	05-01-1978
		BE 843359 A1	24-12-1976
		CA 1066622 A1	20-11-1979
		DE 2628265 A1	20-01-1977
		FR 2316954 A1	04-02-1977
		US 4096241 A	20-06-1978
WO 9006138 A	14-06-1990	CA 2004166 A1	31-05-1990
		DE 68913991 D1	21-04-1994
		DE 68913991 T2	14-07-1994
		EP 0446262 A1	18-09-1991
		ES 2063333 T3	01-01-1995
		WO 9006138 A1	14-06-1990
		JP 2873082 B2	24-03-1999
		JP 4502414 T	07-05-1992
EP 0147021 A	03-07-1985	US 5819748 A	13-10-1998
		AT 63689 T	15-06-1991
		AU 3461484 A	09-05-1985
		CA 1250237 A1	21-02-1989
		DE 3484617 D1	27-06-1991
		EP 0147021 A1	03-07-1985
		JP 60103963 A	08-06-1985
		US 4772468 A	20-09-1988